



TITLE:

Hes1 and Hes5 regulate vascular remodeling and arterial specification of endothelial cells in brain vascular development(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Kitagawa, Masashi

CITATION:

Kitagawa, Masashi. Hes1 and Hes5 regulate vascular remodeling and arterial specification of endothelial cells in brain vascular development. 京都大学, 2018, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2018-11-26

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.r13213>

RIGHT:

出版社ウェブサイト (Science Direct) のDOI
<https://doi.org/10.1016/j.mod.2013.07.001>

京都大学	博士（ 医 学）	氏 名	北 川 雅 史
論文題目	Hes1 and Hes5 regulate vascular remodeling and arterial specification of endothelial cells in brain vascular development （Hes1遺伝子 と Hes5遺伝子は脳血管発生において血管リモデリングと動脈内皮細胞への運命決定を制御する）		
（論文内容の要旨）			
<p>【背景と目的】 <i>Notch</i> 遺伝子は血管発生を制御しており、<i>Notch</i> ノックアウト (KO) マウスで血管発生障害を生じる。<i>Hey/Hesr</i> KO マウスでは心血管の発生異常を生じるが、脳血管にはフェノタイプは報告されていない。このことから大血管発生における <i>Notch</i> 遺伝子のエフェクターは <i>Hey/Hesr</i> 遺伝子であると考えられるが、脳血管発生におけるエフェクターは不明である。<i>Hes</i> 遺伝子は <i>Notch</i> 経路のエフェクターであり、中枢神経系での働きは多くの研究報告があるが、脳血管発生での働きに関する研究報告はなかった。そこで、脳血管発生における <i>Hes</i> 遺伝子の役割を明らかにすることを本研究の目的とした。</p> <p>【方法】 <i>Hes1</i> ノックアウトマウス、<i>Hes1・Hes5</i> ダブルノックアウト (DKO) マウス、血管内皮特異的 <i>Hes1・Hes5</i> DKO マウスを作成し、マウス胎児脳血管を血管内皮マーカーである抗 PECAM-1 抗体、血管平滑筋マーカーである抗 α-SMA 抗体、動脈内皮マーカーである抗 CD44 抗体、ニューロンのマーカーである抗 TuJ1 抗体で切片あるいはホールマウント標本を免疫染色し、脳血管の形態及び性質の評価を行った。</p> <p>【結果】 抗 PECAM-1 抗体でのホールマウント免疫染色で <i>Hes1・Hes5</i> DKO マウスで脳に異常血管網と血管奇形を認めた。<i>Hes1・Hes5</i> DKO マウス及び血管内皮特異的 <i>Hes1・Hes5</i> DKO マウスでは内頸動脈の太い分枝数が減少し、細い分枝数が増加していた。<i>Hes1・Hes5</i> DKO マウス胎児脳切片の PECAM-1 抗体で神経管に多数の小さく分断された血管を認めた。血管内皮特異的 <i>Hes1・Hes5</i> DKO マウスでは神経管に多数の小さく分断された血管を認めたが、神経系に異常は認めなかった。これらのことから <i>Hes1</i> 及び <i>Hes5</i> が脳血管発生において、血管の形成を制御していることが示された。血管内皮特異的 <i>Hes1・Hes5</i> DKO マウス内頸動脈で α-SMA の発現が減少し、PECAM-1 発現は変わらなかった。CD44 発現は内頸動脈では変わらなかったが、神経管内では減少していた。また、ホールマウント免疫染色では内頸動脈径拡張を認めた。これらのことから血管内皮特異的 <i>Hes1・Hes5</i> DKO マウスで脳血管内皮の動脈としての性質が消失していることがわかった。</p> <p>【考察】 血管発生では原始血管叢から形態が変化していき、成熟血管が形成されていく。この過程をリモデリングと称する。<i>Notch1</i> KO マウスではこのリモデリングに異常が生じることが報告されている。血管内皮特異的 <i>Hes1・Hes5</i> DKO マウスでは脳血管のリモデリングに異常を生じている。このことから脳血管発生において <i>Hes1</i> 及び <i>Hes5</i> がリモデリングを制御していると考えた。<i>Notch1</i> KO マウスでは大動脈で CD44 発現が減少しており、動脈への分化が <i>Notch1</i> により制御されていることが報告されている。血管内皮特異的 <i>Hes1・Hes5</i> DKO マウスの神経管内では CD44 発現及び α-SMA 発現が減少していた。このことから脳血管発生において <i>Hes1</i> 及び <i>Hes5</i> が動脈への分化を制御していると考えた。<i>Hes1・Hes5</i> DKO マウスで脳血管奇形を生じていることから <i>Hes1</i> 及び <i>Hes5</i> は脳血管奇形発生に関与していると考えた。</p> <p>【結論】 <i>Hes1</i> 及び <i>Hes5</i> が脳血管発生において、リモデリングと血管内皮の動静脈分化を制御していることが示された。また、脳血管奇形発生において何らかの役割を果たしている可能性が示された。</p>			

（論文審査の結果の要旨）			
本論文はマウス脳血管発生における <i>Hes</i> 遺伝子の機能を解析したものである。			
Notch経路は血管発生を制御しており、その心血管発生における主なエフェクターは <i>Hesr</i> (<i>Hey</i>) 遺伝子であることが知られていたが、脳血管発生での働きに関する詳細な報告はなかった。神経発生では <i>Hes</i> 遺伝子が <i>Notch</i> 遺伝子の主なエフェクターであることがわかっており、脳血管発生においてもその主なエフェクターは <i>Hes</i> 遺伝子であると推測された。			
そこで血管内皮特異的に <i>Hes1・Hes5</i> 遺伝子をノックアウトしたマウスを作成し、マウス胎児脳血管の形態と性質を検討した。血管内皮特異的 <i>Hes1・Hes5</i> ダブルノックアウトマウスでは内頸動脈の太い分枝が減り、細い分枝が増え、神経管内血管が断片化していた。これは脳血管リモデリングの異常であると考えられた。そして、内頸動脈では CD44（動脈マーカー）陽性だったが、神経管内血管では CD44 陰性であり、内頸動脈でも α -SMA（平滑筋マーカー）は陰性であった。このことから脳血管動脈の動脈としての性質が失われていると考えられた。また、このノックアウトマウスでは脳血管奇形の可能性がある異常を認めた。			
これらの結果から <i>Hes1・Hes5</i> 遺伝子は脳血管発生において、血管リモデリングと動脈内皮細胞への運命決定を制御していると考えられた。また、脳血管奇形発生において何らかの役割を果たしている可能性が示された。			
以上の研究は脳血管発生メカニズム解明に貢献し、脳血管障害の病態解明に寄与するところが多い。			
したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。			
なお、本学位授与申請者は、平成30年9月19日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			